

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

OPI DATE 06/02/95 APPLN. ID 72301/94  
 AOJP DATE 16/03/95 PCT NUMBER PCT/FR94/00823



AU9472301

1336

DEM.

(PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :

C07D 305/14, A61K 31/335

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 95/01969

(43) Date de publication internationale: 19 janvier 1995 (19.01.95)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00823

(22) Date de dépôt international: 5 juillet 1994 (05.07.94)

(30) Données relatives à la priorité:  
 93/08387 8 juillet 1993 (08.07.93)

FR

(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR).

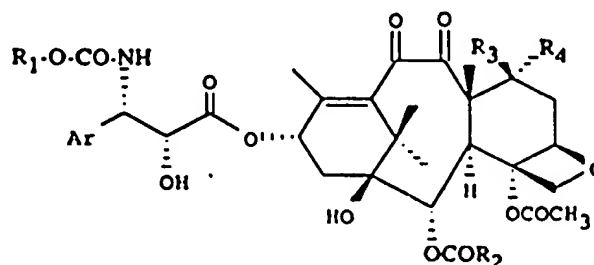
(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony (FR).

(54) Title: NOVEL TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract

Novel taxoids of general formula (I), preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same. The novel taxoids have remarkable antitumor properties. In general formula (I), Ar is an aryl radical; R<sub>1</sub> is an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl radical; R<sub>2</sub> is an alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted aryl or heterocyclyl radical; each of R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> is a hydrogen atom, or one of R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> is a hydrogen atom and the other is a hydroxy radical.



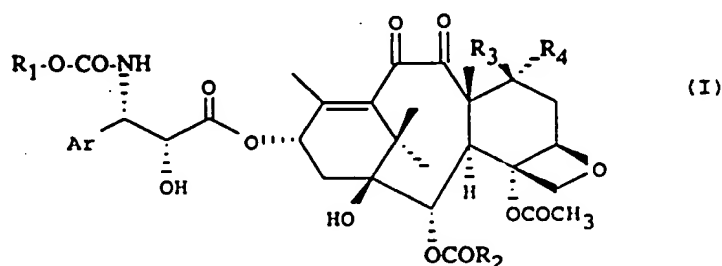
(I)

(57) Abrégé

Nouveaux taxoïdes de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les nouveaux taxoïdes présentent des propriétés antitumorales remarquables. Dans la formule générale (I), Ar représente un radical aryle, R<sub>1</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, aryle éventuellement substitué ou hétérocyclyle, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou bien l'un des symboles R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy.

**NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :



- 5 leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I),

Ar représente un radical aryle,

R<sub>1</sub> représente :

- 10 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4
- 15 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano,
- 20 carboxy ou alcoyloxycarbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- 25 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

R<sub>2</sub> représente

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou bien l'un des symboles R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy.
- De préférence les radicaux aryles représentés par Ar et R<sub>2</sub> sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxy-carbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxy-carbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

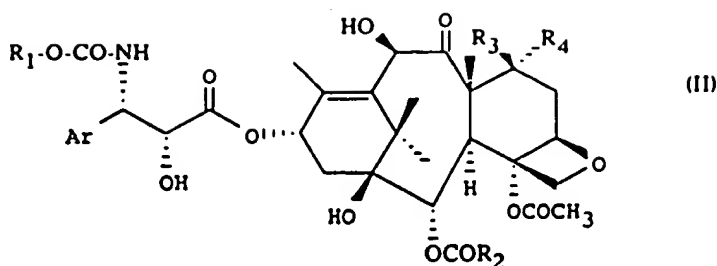
De préférence les radicaux hétérocycliques représentés par Ar sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement, Ar représente un radical phényle, thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino et trifluorométhyle et R<sub>2</sub> représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxy-carbonylamino et trifluorométhyle.

Plus particulièrement encore, Ar représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor, ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3.

D'un intérêt encore plus particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle Ar représente un radical phényle et R<sub>1</sub> représente un radical t.butyle.

Selon l'invention, les nouveaux taxoïdes de formule générale (I) peuvent être obtenus par oxydation d'un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment.

Généralement, l'oxydation est réalisée au moyen d'un oxydant choisi, de préférence, parmi le chlorochromate de pyridinium, le dichromate de pyridinium, le bichromate de potassium, le bichromate d'ammonium, le bichromate de pyridinium ou l'oxyde de manganèse dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule.

Selon la nature de l'oxydant utilisé, l'oxydation est mise en oeuvre en milieu organique anhydre ou en milieu hydroorganique.

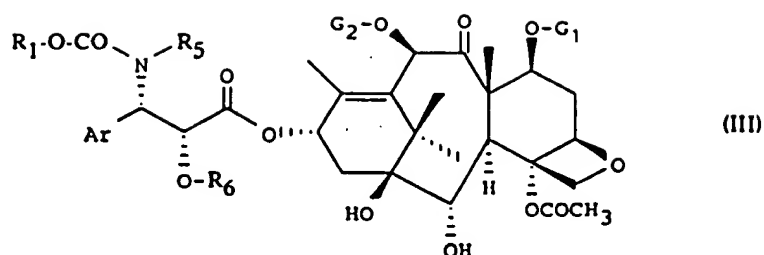
Généralement, l'oxydation est réalisée à une température comprise entre 0 et 50°C.

Il peut être avantageux, préalablement à l'oxydation, de protéger la fonction hydroxy de la chaîne latérale au moyen d'un groupement protecteur choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, (β-triméthylsilyléthoxy)méthyle ou tétrahydropyrannyle, qui est remplacé par un atome d'hydrogène après la fin de l'oxydation, généralement par un traitement en milieu acide.

Les produits de formule générale (II) dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>2</sub> représente un radical phényle, R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus selon les procédés qui sont décrits dans les brevets européens EP 0 253 738 ou EP 0 336 841 ou dans la demande PCT WO 9209589.

Les produits de formule générale (II), dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> est défini comme précédemment à l'exception de phényle non substitué, peuvent être obtenus par estérification d'un produit de formule générale :

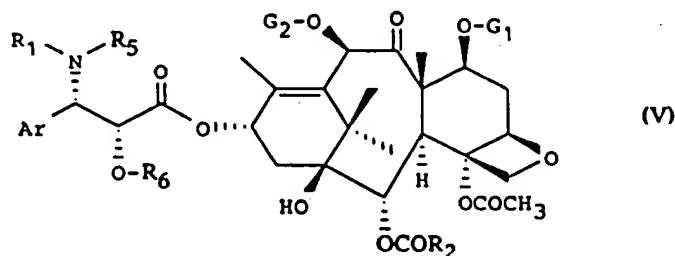
5



- dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment, ou bien R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>6</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> représentent des groupements protecteurs de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment à l'exception de phényle non substitué, pour obtenir un produit de formule générale :

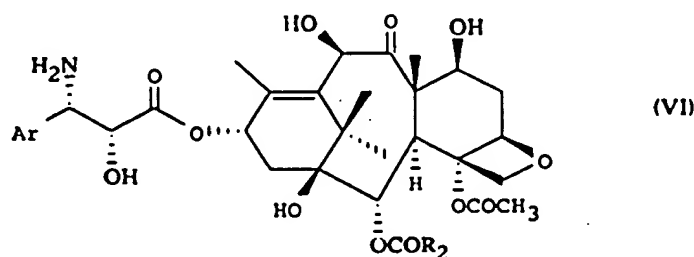


10

- dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, dont le remplacement des groupements protecteurs R<sub>6</sub>, lorsque R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, lorsque R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, et G<sub>1</sub> par des atomes d'hydrogène conduit au produit de formule générale (II), dans laquelle R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, en passant éventuellement, selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, par un produit de formule générale :

15

6



dans laquelle Ar et R<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle ou d'un produit de formule générale :



- 5 dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un reste -O-R<sub>1</sub> ou -O-CO-O-R<sub>1</sub>.

- Lorsque R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>6</sub> représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, β-triméthylsilyléthyle ou tétrahydropyrannyle. Lorsque R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.

- De préférence G<sub>1</sub> représente un radical trialcoylsilyle, dialcoylarylsilyle, alcoyldiarylsilyle ou triarylsilyle dans lesquels les parties alcoyles contiennent 1 à 4 atomes de carbone et les parties aryles sont de préférence des radicaux phényles et G<sub>2</sub> représente un radical alcoxyacétyle tel que méthoxyacétyle.

- L'estérification du produit de formule générale (III) au moyen de l'acide de formule générale (IV) est généralement effectuée en faisant réagir l'acide de formule générale (IV), de préférence sous forme d'halogénure, sur le produit de formule générale (III) préalablement métallé au moyen d'un alcoylure de métal alcalin en opérant dans un solvant organique inerte tel qu'un éther à une température inférieure à -50°C.

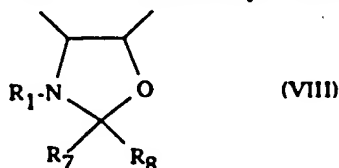
Selon la nature des groupements protecteurs du produit de formule générale (V), leur remplacement par des atomes d'hydrogène peut être effectué de la manière suivante :

- 25 1) lorsque R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>6</sub> est défini comme précédemment, en traitant le produit de formule générale (III) d'abord par un acide minéral choisi parmi les acides chlorhydrique, sulfurique et fluorhydrique ou organique choisi parmi les acides formique, acétique, méthanesulfonique,



- trifluorométhanesulfonique, p.toluènesulfonique utilisés seuls ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C de façon à remplacer les groupements protecteurs R<sub>6</sub> et G<sub>1</sub>, puis par l'ammoniac de façon à remplacer le groupement protecteur G<sub>2</sub>,

2) lorsque R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé de formule générale :



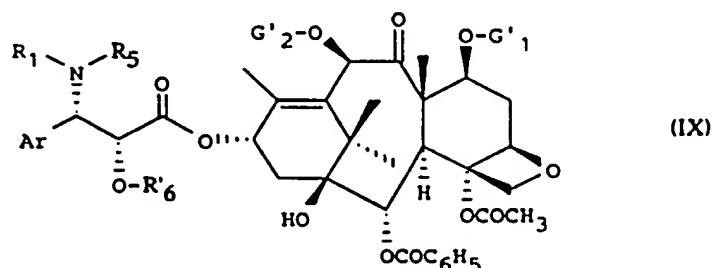
- dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sub>7</sub> représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et :

- a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical t.butoxycarbonyl, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentant un radical alcoyle ou un radical aralcoyle ou aryle ou bien R<sub>7</sub> représentant un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle et R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> formant ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, en remplaçant d'abord le groupement G<sub>1</sub> par un atome d'hydrogène par traitement en milieu acide dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule, puis en remplaçant le groupement G<sub>2</sub> par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule, puis en traitant le produit de formule générale (VI) ainsi obtenu par un produit de formule générale (VII).

- b) lorsque R<sub>1</sub> est défini comme précédemment, R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, en remplaçant le groupement

protecteur  $G_1$  par un traitement en milieu acide dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule, puis en remplaçant le groupement protecteur  $G_2$  par traitement en milieu alcalin au moyen d'ammoniac puis en traitant le produit obtenu en présence d'une quantité catalytique ou stoechiométrique d'un acide minéral choisi parmi les acides chlorhydrique et sulfurique ou organique choisi parmi les acides acétique, méthanesulfonique, trifluorométhanesulfonique et p.toluènesulfonique utilisés seuls ou en mélange, dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C.

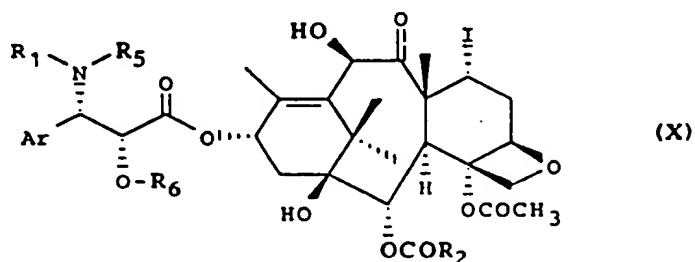
Les produits de formule générale (III) peuvent être obtenus par réduction électrolytique d'un produit de formule générale :



dans laquelle  $Ar$  et  $R_1$  sont définis comme précédemment,  $R'_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,  $R_5$  représentant un atome d'hydrogène,  $G'_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et  $G'_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, suivie éventuellement de la protection des fonctions hydroxy définies par  $-OR'_6$ ,  $-O-G'_1$  et  $-O-G'_2$  pour obtenir le produit de formule générale (III).

Les produits de formule générale (II) dans laquelle  $Ar$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène et  $R_4$  représente un radical hydroxy peuvent être obtenus par épimérisation d'un produit de formule générale (II) dans laquelle  $Ar$ ,  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme précédemment,  $R_3$  représente un radical hydroxy et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène soit par chauffage en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis tel que le bromure de zinc, soit par traitement au moyen d'une base forte telle que l'hydruide de sodium à une température voisine de 20°C.

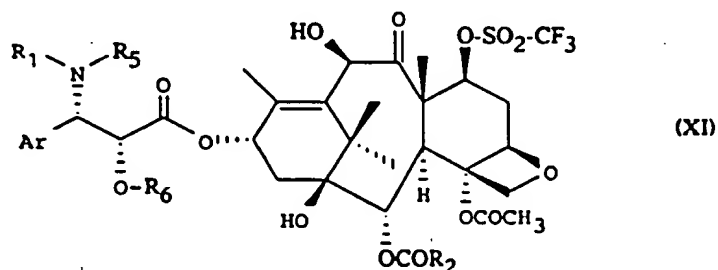
Les produits de formule générale (II) dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par réduction électrolytique ou chimique d'un produit de formule générale :



5

dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont définis comme précédemment.

Le produit de formule générale (X) peut être obtenu par action d'un iodure de métal alcalin (lithium, sodium, potassium) sur un produit de formule générale :



10 dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont définis comme précédemment, en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofurane, diisopropyléther, méthyl t.butyléther) et les nitriles (acétonitrile) ou leurs mélanges à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

15 Les produits de formule générale (XI) dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont définis comme précédemment peuvent être obtenus par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényltrifluorométhanesulfonimide sur un produit de formule générale (II) dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> étant définis comme précédemment, R<sub>3</sub> représente un radical hydroxy et R<sub>4</sub>

20 représente un atome d'hydrogène, en opérant dans un solvant organique en présence d'une amine aliphatique tertiaire (triéthylamine) ou de pyridine à une température comprise entre -50 et +20°C.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre du procédé selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes habituelles telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les nouveaux produits de formule générale (I) présentent des propriétés  
5 biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R.  
10 Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) se sont montrés au moins aussi actifs que le paclitaxel (taxol) ou le docétaxel (Taxotère®).

In vivo, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par  
15 voie intrapéritonéale ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une prolifération cellulaire anormale. Les conditions  
20 pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou  
25 adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques,  
30 les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérélisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons (a, b ou d) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan, les nitrosourées comme la carmustine, la lomusine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vindésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthynylestradiol, les antioestrogène comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de

faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1

A une solution de 3,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 1,5 g de tamis moléculaire 4Å et 1,4 g de chlorochromate de pyridinium.

Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une température voisine de 20°C, filtré sur verre fritté garni de célite et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 3,7 g d'une meringue noire que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,9 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\alpha$  dioxo-9,10 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue jaune pâle.



- 2,1 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,7α dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α sont dissous dans 46 cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique 0,1N d'acide chlorhydrique et la solution ainsi obtenue est agitée pendant 16 heures à une
- 5 température voisine de 0°C puis versée dans un mélange de 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après 5 minutes d'agitation la phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées
- 10 puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,9 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant dans un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées
- 15 à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 1,2 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,7α dioxo-9,10 taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = -59$  (c = 0,51 ; méthanol)
  - 20 - spectre de R.M.N. : (300 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; δ en ppm)
- 1,15 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,26 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 16 ou 17) ; 1,35 [s, 9H : -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 1,75 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 19) ; 1,82 (s, 3H : -CH<sub>3</sub> 18) ; 1,88 (s, 1H : -OH 1) ; 2,28 (ab limite, 2H : -CH<sub>2</sub>-6) ; 2,41 (ab, J = 14 et 9 Hz, 2H : -CH<sub>2</sub>-14) ; 2,50 (s, 3H : -COCH<sub>3</sub>) ; 3,22 (s large, 1H : -OH 2') ; 3,88 (dt, J = 11,5 et 4 Hz, 1H : -H 7) ;
- 25 4,05 (d, J = 7 Hz, 1H : -H 3) ; 4,33 et 4,43 (2d, J = 12 Hz, 1H chacun : -CH<sub>2</sub>-20) ; 4,43 (d, J = 11,5 Hz, 1H : -OH 7) ; 4,66 (m, 1H : -H 2') ; 4,93 (dd, J = 8,5 et 6 Hz, 1H : -H 5) ; 5,28 (c large, J = 10 Hz, 1H : -H 3') ; 5,38 (d, J = 10 Hz, 1H : -CONH-) ; 5,89 (d, J = 7 Hz, 1H : -H 2) ; 6,25 (t, J = 9 Hz, 1H : -H 13) ; 7,30 à 7,50 (mt, 5H : -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 3') ; 7,56 [t, J = 7,5 Hz, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 3 et H 5)] ; 7,67 [t, J = 7,5 Hz, 1H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 4)] ; 8,17 [d, J = 7,5 Hz, 2H : -OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (-H 2 et H 6)].
- 30

Le tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 trihydroxy-1,7α,10β oxo-9 taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 5,9 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3
- 35 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20



trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute à une température voisine de 20°C, 60 mg d'une dispersion à 50 % d'hydruure de sodium dans de l'huile minérale. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 minutes à une

5 température voisine de 20°C, additionné de 10 g de chlorure d'ammonium en poudre et maintenu 5 minutes sous agitation à une température voisine de 20°C. On ajoute ensuite 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, agite pendant 5 minutes à une température voisine de 20°C, rajoute 10 g de sulfate de magnésium, agite à nouveau pendant 5 minutes à

10 une température voisine de 20°C, filtre sur papier et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 6,1 g d'une meringue jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur 180 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3,6 cm de diamètre en éluant dans un mélange dichlorométhane-méthanol (99-1 en volumes) en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le

15 produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\alpha$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

Le tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

20

A une solution de 5,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 50 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre, maintenue sous atmosphère d'argon et sous agitation, on ajoute goutte à goutte à une température

25 voisine de 20°C et en 5 minutes, 2,0 cm<sup>3</sup> de triéthylchlorosilane.

La solution obtenue est agité pendant 3,5 heures à une température voisine de 20°C, additionnée de 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et versée dans un mélange de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Après 5 minutes d'agitation la phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite

30 par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique, par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient 6,1 g d'une

35 meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 160 g de silice (0,063-0,2

- mm) contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 4,2 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 triéthylsilyloxy-2 propionate-
- 5 (2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche.

### EXEMPLE 2

- Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 5,506 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20
- 10 trihydroxy-1,7b,10b oxo-9 taxène-11 yle-13a, dont la pureté est de 91,3 %, 1,000 cm<sup>3</sup> d'acétone, 10,34 g d'oxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>) et 5,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1,2N. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C, puis filtré sur "Clarcel"<sup>®</sup>, puis sur filtre "Millipore"<sup>®</sup>. On obtient une solution limpide qui est concentrée à sec sous pression réduite.
- 15 L'extrait sec est purifié par chromatographie préparative en utilisant comme phase stationnaire "Lichrospher 100 RP 18,5  $\mu$ m"<sup>®</sup>(Merck) et comme phase mobile un mélange acétonitrile-eau (60-40 en volumes) contenant 0,02 % d'acide trifluoroacétique. On obtient ainsi, avec un rendement de 16 %, 0,8 g de tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4
- 20 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\beta$  dioxo-9,10 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , ayant une pureté de 99 %, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; chloroforme deutété ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm) : 1,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,28 (s, 3H : CH<sub>3</sub>)
- 25 ; 1,35 [s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ; 1,85 et 2,56 (2 mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 1,86 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,92 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,14 (s, 1H : OH en 1) ; 2,37 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,38 (s, 3H : COCH<sub>3</sub>) ; 3,52 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,02 (mt, 1H : H en 7) ; 4,18 et 4,32 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,63 (mt, 1H : H en 2') ; 4,90 (d large, J = 9 Hz, 1H : H en 5) ; 5,25 (d large, J = 10
- 30 Hz, 1H : H en 3') ; 5,46 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,81 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,21 (t, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

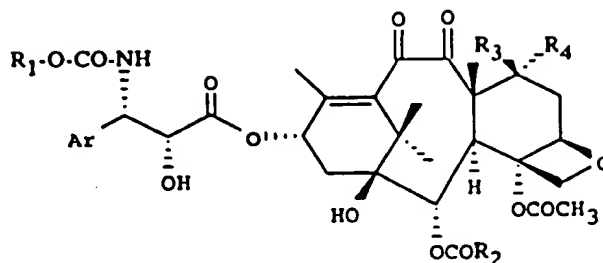
**EXEMPLE 3**

On dissout 40 mg de t.butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,7 $\alpha$  dioxo-9,10 taxène-11 yle-13 $\alpha$  obtenu dans les conditions de l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par introduction dans une perfusion d'un soluté physiologique pendant 1 heure.

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

5 Ar représente un radical aryle,

R<sub>1</sub> représente :

10 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un

15 radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

20 - ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant

25 1 à 4 atomes de carbone, et

R<sub>2</sub> représente

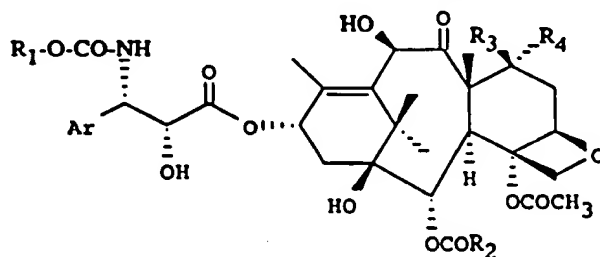
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone,

- cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4
- 5 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6
- 10 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- 15 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles
- 20 contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou bien l'un des symboles R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical hydroxy.

- 2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant définis comme dans la revendication 1, Ar représente un radical phényle ou
- 25 α- ou β-naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle,
- 30 carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou α- ou β-naphtyles ou bien Ar représente un radical hétérocyclique aromatique ayant 5 chaînons et
- 35 contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes

- d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoxycarbo-nylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de carbone.

- 3 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on oxyde un produit de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme dans l'une des revendications 1 ou 2.

- 4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée au moyen de chlorochromate de pyridinium, le dichromate de pyridinium, le bichromate de potassium, le bichromate d'ammonium, le bichromate de pyridinium ou l'oxyde de manganèse.

5 - Procédé selon l'une des revendications 3 ou 4 caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C.

- 6 - Procédé selon l'une des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que, préalablement à l'oxydation, on protège la fonction hydroxy de la chaîne latérale au moyen d'un groupement protecteur choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle,

éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle, ( $\beta$ -triméthylsilyl-éthoxy)méthyle ou tétrahydropyrannyle qui est éliminé en milieu acide après l'oxydation.

- 5           7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 ou 2 en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou physiologiquement actifs.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.

PCT/FR 94/00823

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF NATURAL PRODUCT, vol.49, no.4, 1986 pages 665 - 669 C.H. HUANG ET AL. 'NEW TAXANES FROM TAXUS BREVIFOLIA, 2.' see page 665  -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 1994

Date of mailing of the international search report

13. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: Je Internationale No

PCT/FR 94/00823

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JOURNAL OF NATURAL PRODUCT, vol.49, no.4, 1986 pages 665 - 669 C.H. HUANG ET AL. 'NEW TAXANES FROM TAXUS BREVIFOLIA,2.' voir page 665 -----	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*A\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 Octobre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13. 10. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**